



PCT/FR97/01452  
09/051246 J  
REC'D 10 SEP 1997  
WIPO PCT

# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

**PRIORITY DOCUMENT**

**COPIE OFFICIELLE**

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

02 SEP. 1997

Fait à Paris le 02 septembre 1997  
à l'Institut National de la Propriété Industrielle  
à Paris, France

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Yves Campenon".

Yves CAMPENON

<b>INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE</b>	<b>SIEGE</b> 26 bis rue de Saint Petersbourg 75800 PARIS Cedex 06 Telephone 01 53 04 53 04 Telecopie 01 42 93 59 30
---	---

25 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : (1) 42.94.52.52 Télécopie : (1) 42.93.59.30

# BREVET D'INVENTION, CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle-Livre VI

**cerfa**  
N° 55-1328

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

Réserve à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES

05 AOUT 1996

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

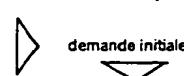
96 09858 -

DÉPARTEMENT DE DÉPÔT

DATE DE DÉPÔT 05 AOUT 1996

### 2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle

brevet d'invention  demande divisionnaire  
 certificat d'utilité  transformation d'une demande de brevet européen



Établissement du rapport de recherche

différé  immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance

oui  non

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

NOUVELLES FORMULATIONS LIQUIDES STABLES A BASE DE PARACETAMOL ET LEUR MODE DE PRÉPARATION

3 DEMANDEUR (S) n° SIREN D 3 4 4 2 6 0 1 6 1 code APE-NAF

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

SCR NEWPHARM

Forme juridique

Société Civile de Recherche

Nationalité (s) Française

Adresse (s) complète (s)

10 Square St Florentin  
78150 LE CHESNAY

Pays

FRANCE

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs

oui  non Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES

requise pour la 1ere fois  requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTIÉRIEURE

pays d'origine

numéro

date de dépôt

nature de la demande

7 DIVISIONS - antérieures à la présente demande n° date

n° date

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE

(nom et qualité du signataire - n° d'inscription)

BURTIN J. Francois CPI 93-4014

SIGNATURE DU PRÉPOSE À LA RECEPTION SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

1452

JM

## **DOCUMENT COMPORTANT DES MODIFICATIONS**

**Un changement apporté à la rédaction des revendications d'origine, sauf si celui-ci découle des dispositions de l'article 28 du décret du 19 septembre 1979, est signalé par la mention "R.M." (revendications modifiées).**

## NOUVELLES FORMULATIONS LIQUIDES STABLES A BASE DE PARACETAMOL ET LEUR MODE DE PREPARATION

La présente invention concerne de nouvelles formulations liquides stables à base de paracétamol, associé ou non à un dérivé analgésique morphinique.

Il est connu, depuis de nombreuses années et notamment par un article de FAIRBROTHER J.E., intitulé : Acetaminophen, paru dans Analytical Profiles of Drug Substances, Academic Press (1974), volume 3, Pages 1-109, que le paracétamol placé en milieu humide, et « a fortiori » également lorsqu'il se trouve en solution aqueuse, est susceptible de subir une hydrolyse pour former du p-aminophénol, lui-même susceptible de se dégrader en quinoneimine. La vitesse de dégradation du paracétamol croît avec l'augmentation et l'intensité de la lumière.

Par ailleurs, l'instabilité du paracétamol en solution aqueuse en fonction du pH de la solution. Ainsi, selon l'article « Stability of aqueous solutions of N-acetyl-p-aminophenol » (KOSHY K.T. et LACH J.I. J. Pharm. Sci., volume 50, n° 2, 1961, pages 113-118), le paracétamol en solution aqueuse présente une instabilité qui se traduit par, en premier lieu, une hydrolyse aussi bien en milieu acide qu'en milieu alcalin. Cette dégradation est minimale à un pH voisin de 6, la demi-vie de dégradation atteignant dans ce cas 21,8 années à 25°C.

L'application de la loi d'Arrhenius à l'aide de la constante de réaction spécifique déterminée par ces auteurs conduit à calculer un temps d'environ 19 mois pour observer une baisse de 5 % du titre en paracétamol d'une solution aqueuse conservée à 25°C au pH optimum.

Dans l'état actuel de l'art et compte tenu des exigences de qualité propres à la réglementation pharmaceutique, la stabilité du paracétamol en solution aqueuse est ainsi insuffisante pour permettre la réalisation de compositions pharmaceutiques liquides injectables, et de ce fait la mise au point de formes pharmaceutiques liquides, notamment injectables était restée sans solution.

Certains essais ont été réalisés afin de limiter la dégradation du paracétamol en solution aqueuse. Ainsi, dans un article intitulé : Stabilisation by éthylènediamine tétraacetic acid of amid and other groups in drug compound, (FOGG Q.G et SUMMAN A.M, paru en 1992 dans J. Clin. Pharm. Ther, volume 17, pages 107-109), il est indiqué qu'une solution aqueuse de paracétamol à 0,19% présente un taux de p-aminophénol, produit d'hydrolyse du paracétamol qui atteint 19,8% du taux initial de paracétamol après conservation à l'obscurité pendant 120 jours. L'addition d'EDTA à raison de 0,0075%, limite cette dégradation à 7%. Par ailleurs, la

AMIS

distillation d'une solution alcaline de paracétamol engendre une teneur de 14% en ammoniaque, en présence ou non de 1000 ppm d'acide ascorbique. En effet, l'acide ascorbique présente des propriétés satisfaisantes pour une telle stabilisation. Cependant, exposée à une lumière intense, une solution de paracétamol contenant 5 1000 ppm d'acide ascorbique produit de l'ammoniaque avec un rendement de 98%. En revanche, l'addition d'EDTA (0,0075%) à cette solution limite la dégradation, le rendement en ammoniaque n'excédant pas 14%.

En dépit de toutes ces tentatives, on n'avait pas pu préparer des solutions liquides 10 aqueuses de paracétamol et notamment des solutions injectables, dont la stabilité puisse être garantie.

La présente invention a pour objet de résoudre ce problème d'une manière commode et satisfaisante. Elle concerne des compositions pharmaceutiques stables 15 renfermant du paracétamol dans un solvant aqueux. Le solvant aqueux peut être de l'eau ou bien des mélanges aqueux renfermant de l'eau et un polyol comme le polyéthylène glycol (PEG) 300, 400, 1 000, 1 540, 4 000 ou 8 000, le propylène glycol ou le tétraglycol. On peut également utiliser un alcool soluble dans l'eau, comme par exemple l'éthanol.

20 La stabilité de ces solutions aqueuses n'est pas conditionnée seulement par le choix d'un véhicule. Elle est déterminée également par d'autres paramètres, comme l'ajustement judicieux du pH, l'élimination de l'oxygène dissout dans le véhicule et l'adjonction d'un agent antioxydant.

25 L'élimination de l'oxygène dissout s'effectue commodément par barbotage d'un gaz inerte insoluble dans l'eau et, de préférence par barbotage d'azote.

30 L'agent antioxydant approprié est choisi parmi les dérivés de l'acide sulfureux, les dérivés de l'acide ascorbique et les dérivés porteurs d'au moins une fonction thiol.

Le dérivé de l'acide sulfureux est choisi de préférence dans le groupe formé par les sulfites de métal alcalin ou alcalino-terreux, les métabisulfites de métal alcalin, les thiosulfates de métal alcalin ou de métal alcalino-terreux et les formaldéhyde 35 sulfoxylates de métal alcalin.

Le dérivé de l'acide ascorbique est de préférence l'acide D - ou l'acide L-ascorbique, un ascorbate de métal alcalin, un ascorbate de métal alcalino-terreux ou bien encore un ester d'acide ascorbique soluble en milieu aqueux.

PTB

Le dérivé porteur de la fonction thiol peut être un composé porteur d'une ou plusieurs fonctions thiol de la série aliphatique ou cyclanique comme la cystéine, l'acétylcysteine, l'acide thioglycolique et ses sels, l'acide thiolactique et ses sels, le dithiothréitol, le glutathion réduit, la thiourée, l' $\alpha$ -thioglycérol ou la méthionine.

5

Par ailleurs, les préparations injectables doivent être stériles, et doivent éventuellement pouvoir être stérilisées par la chaleur. Il est connu que dans certaines conditions, des antioxydants comme le glutathion, peuvent se dégrader. Ainsi, dans un article intitulé : Thermal decomposition of reduced glutathione in solution for organ preservation, publié en 1992 par FIALAIRE A. et al., dans J.Pharm. Biomed. Anal., Vol 10, N° 6, p.457-460, il est indiqué que le taux de dégradation du glutathion réduit lors d'une stérilisation par la chaleur varie de 40 à 77 % selon les conditions de température retenues. Au cours de telles stérilisations, il est donc judicieux de mettre en oeuvre les moyens susceptibles de préserver l'intégrité de ces antioxydants. L'addition de sels de métaux divalents tels que le zinc, le magnésium, le calcium ou le manganèse à des solutions aqueuses, inhibe la dégradation par la chaleur de dérivés thiols, tels que le glutathion.

10

15

20

Les compositions pharmaceutiques liquides sont de préférence des compositions injectables.

25

La concentration en paracétamol de la solution peut être comprise entre 2 mg/ml et 50 mg/ml s'il s'agit de solutions dites « diluées », c'est-à-dire directement prêtées à être perfusées par voie intraveineuse et entre 60 mg/ml et 350 mg/ml s'il s'agit de solutions dites « concentrées », c'est-à-dire soit destinées à être injectées directement par voie intraveineuse ou par voie intramusculaire, soit destinées à être diluées avant de les administrer en perfusion lente. Les concentrations préférées sont comprises en 5 et 20 mg/ml pour les solutions diluées et entre 100 et 250 mg/ml pour les solutions concentrées.

30

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent en outre renfermer un autre principe actif qui renforce leur effet propre.

35

En particulier les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent renfermer un antalgique central comme par exemple un analgésique morphinique.

40

L'analgésique morphinique est sélectionné parmi les dérivés morphiniques d'extraction, d'hémi-synthèse ou de synthèse, choisi dans la liste suivante, sans que celle-ci soit exhaustive : buprénorphine, ciramadol, codéine, dextromoramide, dextropropoxyphène, hydrocodone, hydromorphone, kétobémidone, lévométhadone, lévorphanol, meptazinol, méthadone, morphine, nalbuphine, nicomorphine,

*JTS*

norméthadone, oxycodone, pentazocine, péthidine, phénazocine, phénopéridine, picémadol, tilidate, tonazocine, tramadol, methorphan, dextro méthorphan, etc ....

Les dérivés morphiniques préférés sont le sulfate de codéine ou le chlorhydrate de morphine.

La concentration en codéine ou en dérivé de la codéine, exprimée en codéine base, est comprise entre 0,2 et 25 % de celle du paracétamol. Le dérivé de la codéine préféré est le sulfate de codéine. Sa concentration préférée est fixée entre 0,5 et 15% de celle du paracétamol.

La concentration en morphine ou en dérivé de la morphine, exprimée en morphine base, est comprise entre 0,05 et 5 % de celle du paracétamol. Le dérivé de la morphine préféré est le chlorhydrate de morphine. Sa concentration préférée est fixée entre 0,5 et 15 % de celle du paracétamol.

Parmi les dérivés de l'acide sulfureux, le dérivé actuellement préféré est le métabisulfite de sodium.

Le dérivé de l'acide ascorbique actuellement préféré est l'ascorbate de sodium.

Les dérivés à fonction thiol, préférés sont principalement la cystéine le glutathion réduit ou le chlorhydrate de L-Cystéine.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention renferment en outre un dérivé de métal divalent. Le métal divalent préféré est le calcium ou le magnésium, sous la forme d'un sel soluble dans l'eau. Parmi les sels solubles, on pourra choisir un acétate, un chlorure, un citrate, un glubionate, un gluceptate, un gluconate, un gluconoglucoheptonate, un glycérophosphate, un lactate, un lactogluconate, un lactobionate, un pidolate.

Parmi les métaux divalents préférés on pourra citer le calcium, notamment sous forme de chlorure.

La concentration en métal divalent, exprimée en métal s'échelonne de 1 à 50 mg/ml. Le gaz utilisé pour le barbotage de la solution en vue de chasser l'oxygène peut être l'azote ou un gaz rare mais le gaz préféré est l'azote.

Pour l'administration parentérale, les solutions doivent être ajustées à l'isotonie. L'isotonie de la préparation peut être obtenue par ajout d'une quantité judicieusement calculée de chlorure de sodium, de glucose, de lévulose, de mannitol, de sorbitol, de chlorure de potassium, ou de chlorure de calcium, ou de gluconoglucoheptonate de calcium, ou de leurs mélanges.

*JPS*

L'isotonisant préféré est le chlorure de sodium.

Le pH de la solution est ajusté dans une gamme favorable à l'aide d'un agent tampon.

5

Le tampon utilisé est un tampon compatible avec une administration injectable à l'homme, et dont le pH peut être ajusté entre 5 et 7. Les tampons préférés sont à base d'acétates ou de phosphates d'un métal alcalin ou alcalino-terreux. Le tampon davantage préféré est l'acétate de sodium, ajusté au pH requis par de l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium. La concentration de ce tampon peut être comprise entre 0,1 et 10 mg/ml. La concentration préférée est incluse dans les limites de 0,25 à 5 mg/ml.

#### Pour les solutions concentrées

15

La quantité d'eau utilisée en pourcentage est de préférence supérieure à 5% du volume final et de préférence comprise entre 10 et 65%.

La quantité de propylèneglycol utilisée en pourcentage est de préférence supérieure à 5% et de préférence comprise entre 20 et 50%.

20

Le PEG utilisé peut être le PEG 300, le PEG 400, le PEG 1000, le PEG 1540 ou le PEG 4000. Les concentrations utilisées sont comprises entre 10 et 60% en poids. Le PEG 300 et le PEG 400 sont actuellement préférés. Les concentrations préférées vont de 20 à 60%.

25

Les concentrations d'éthanol vont de 0 à 30% du volume final et de préférence vont de 0 à 20%.

Les concentrations de tétraglycol utilisées n'excèdent pas 15% afin de tenir compte des quantités maximales administrables quotidiennement par voie parentérale, à savoir 0,7 ml/kg de poids corporel.

#### Pour les solutions diluées

La quantité d'eau utilisée en pourcentage est de préférence supérieure à 20% du volume final et de préférence comprise entre 25 et 100%.

La quantité de propylèneglycol utilisée en pourcentage est de préférence comprise entre 0 et 10%.

Le PEG utilisé est de préférence le PEG 300, le PEG 400 ou le PEG 4000. Le PEG 4000 est préféré.

ATL

Les concentrations préférées vont de 0 à 10%.

Les concentrations de tétraglycol utilisées n'excèdent pas 5%. Elles sont en général comprises entre 0 et 4%.

- 5 Les solutions diluées peuvent, en outre, contenir des adjuvants comme la créatinine ou un agent tensioactif et notamment, un polysorbate.

La quantité de créatinine est comprise entre 0 et 10%, de préférence entre 0 et 1%.

La quantité de polysorbate est comprise entre 0 et 8%, de préférence entre 0 et 2%.

10

Pour toutes les solutions concentrées ou diluées

La concentration en dérivé sulfureux est comprise entre 0,01% et 0,1%, exprimée en anhydride sulfureux.

15

La concentration d'acide ascorbique ou de dérivé de l'acide ascorbique qui est utilisée est de préférence supérieure à 0,05 mg/ml et d'une manière davantage préférée, comprise entre 0,15 mg/ml et 5 mg/ml. Des quantités supérieures peuvent être utilisées en effet, dans les limites de la solubilité. Des doses d'acide ascorbique ou de dérivé d'acide ascorbique plus élevées sont administrées à titre préventif ou curatif à l'homme.

20

La concentration en dérivé thiol est comprise entre 0,001% et 30% et d'une manière davantage préférée, comprise entre 0,005% et 0,5% pour les solutions diluées, et entre 0,1% et 20% pour les solutions concentrées.

25

Le pH de la solution est ajusté en tenant compte de la stabilité du paracétamol en solution aqueuse, c'est-à-dire à un pH voisin de 6,0.

30

La composition ainsi préparée pourra être conditionnée en ampoules de verre scellées, ou en flacons de verre bouchés ou en flacons d'un polymère tel que le polyéthylène, ou en poches souples de polyéthylène, de polychlorure de vinyle ou de polypropylène.

35

La composition pourra être stérilisée par traitement thermique, par exemple à 121°C pendant 20 minutes ou par filtration stérilisante.

Les flacons de verre préalablement à la stérilisation sont bouchés au moyen d'un bouchon en élastomère synthétique ou naturel et, éventuellement capsulés par une capsule en aluminium sertie sur le goulot.

40

*JFLS*

D'une manière actuellement préférée, les compositions pharmaceutiques concentrées selon l'invention renferment de 0,15 g à 0,20 g de paracétamol par ml, additionné ou non d'un analgésique morphinique comme la codéine ou la morphine, les doses de paracétamol dans ce cas restent inchangées. Les doses d'analgésiques morphiniques varient de 0,0003 à 0,0004 g de principe actif par ml.

Une formule de préparation préférée selon l'invention a la composition suivante :

### Solutions concentrées

10

Constituant	Solution injectable de paracétamol seul (par ml)	Solution injectable de paracétamol associé à un morphinique (par ml)	
		Codéine	Morphine
Paracétamol	0,160 g	0,160 g	0,160 g
Sulfate de codéine 3 H <sub>2</sub> O	-	0,0036 g	-
Chlorhydrate de morphine 3 H <sub>2</sub> O	-	-	0,00037 g
Propylène glycol	0,270 ml	0,270 ml	0,270 ml
PEG 400	0,360 ml	0,360 ml	0,360 ml
Acétate de sodium anhydre	0,002 g	0,002 g	0,002 g
Glutathion réduit	0,002 g	0,002 g	0,002 g
Acide chlorhydrique 1N	qsp pH 6,0*	qsp pH 6,0*	qsp pH 6,0*
Eau pour préparations injectables	qsp 1,000 ml	qsp 1,000 ml	qsp 1,000 ml
Azote	qsp barbotage	qsp barbotage	qsp barbotage

\* le pH indiqué est un pH réel. Il est obtenu par pHmétrie après dilution au 1/5 de la solution par de l'eau distillée. Le pH apparent de la solution pure est différent.

15 Cette solution composée d'un mélange solvant constitué de 30% de propylèneglycol, de 40% de polyéthylèneglycol 400 et de 30% d'eau (solution n°20), permet de solubiliser environ 200 mg/ml de paracétamol à 20°C. Le choix d'une concentration de 160 mg/ml permet d'éviter tout risque de recristallisation, notamment à basse température. Dans ces conditions, un volume de 6,25 ml de ladite solution renferme  
20 1000 mg de paracétamol.

AP/S

Les compositions pharmaceutiques diluées selon l'invention renferment de 0,0075 g à 0,01 g de paracétamol par ml, additionné ou non de 0,0001 à 0,0002 g d'un analgésique morphinique par ml, elles ont de préférence la composition suivante :

Constituant	Solution paracétamol seul (par ml)	Solution de paracétamol associé à un morphinique (par ml)	
		Codéine	Morphine
Paracétamol	0,008 g	0,008 g	0,008 g
Sulfate de codéine 3 H <sub>2</sub> O	-	0,00018 g	-
Chlorhydrate de morphine	-	-	0,00001 g
Chlorhydrate de L-cystéine	0,0001 g	0,0001 g	0,0001 g
Acétate de sodium	0,001g	0,001g	0,001g
Acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium	qsp pH 6,0	qsp pH 6,0	qsp pH 6,0
Eau pour préparations injectables	qsp 1,000 ml	qsp 1,000 ml	qsp 1,000 ml
Azote	qsp barbotage	qsp barbotage	qsp barbotage
Chlorure de sodium	0,008 g	0,008 g	0,008 g

5

Les compositions selon l'invention trouvent leur emploi en thérapeutique comme médicament de la douleur. Pour les douleurs modérées, les solutions contiennent seulement du paracétamol. Pour les douleurs plus aiguës, les solutions contiennent, en outre, un analgésique morphinique. Par ailleurs, les solutions de paracétamol ont des propriétés antipyrrétiques.

10

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter :

#### EXEMPLE I

##### 15 Détermination du mélange solvant optimal

###### 1.1 - Solutions concentrées

Des quantités croissantes de paracétamol ont été introduites dans des mélanges de solvants. La vitesse de dissolution du paracétamol augmentant avec la température, les essais de solubilisation dans ces différents milieux ont été réalisés en chauffant à 20 60°C le mélange de solvants. Après dissolution complète du paracétamol, les solutions ont été placées 72 heures à 25°C et à 4°C.

Les solubilités obtenus sont regroupées dans le tableau ci-après :

N° essai	Eau (ml)	Propylène glycol (ml)	PEG 400 (ml)	Ethanol (ml)	Tétraglycol (ml)	Solubilité à +4°C (mg/ml)	Solubilité à +25°C (mg/ml)
1	0,3	0,4	0,3	-	-	110	130
2	0,4	0,3	0,3	-	-	110	130
3	0,15	0,3	0,4	-	0,15	190	230
4	0,5	-	0,5	-	-	110	150
5	0,4	0,3	0,2	0,1	-	< 110	120
6	0,5	0,3	0,1	0,1	-	< 100	130
7	0,4	0,4	0,1	0,1	-	< 100	150
8	0,5	0,3	0,2	-	-	< 100	120
9	0,6	0,3	0,1	-	-	< 100	< 100
10	0,5	0,4	0,1	-	-	< 100	110
11	0,55	0,3	0,05	0,1	-	< 100	< 100
12	0,45	0,4	0,05	0,1	-	< 100	120
13	0,65	0,3	0,05	-	-	< 100	< 100
14	0,55	0,4	0,05	-	-	< 100	< 100
15	0,4	0,4	0,2	-	-	< 100	150
16	0,45	0,45	0,1	-	-	< 100	110
17	0,4	0,2	0,4	-	-	160	200
18	0,5	0,2	0,3	-	-	100	160
19	0,5	0,1	0,3	0,1	-	100	190
20	0,3	0,3	0,4	-	-	190	200
21	0,3	0,2	0,35	-	0,15	160	210
22	0,25	0,25	0,35	-	0,15	170	220

La solubilité dans les mélanges solvants n'augmente pas toujours avec la température. L'adjonction d'éthanol n'augmente pas la solubilité.

- En outre, en raison des phénomènes de sursaturation qui apparaissent dans de telles solutions, notamment dans les milieux contenant du PEG, on observe un retard à la cristallisation après refroidissement. Dans ces conditions, ces solutions ont été maintenues pendant 14 jours à 20°C, puis on a ajouté, dans les solutions ne présentant pas de cristaux après cette période, un cristal de paracétamol afin de provoquer la cristallisation des solutions en sursaturation éventuelle. Finalement c'est la solution n° 20 ou la solution n° 3 qui a présenté la solubilité la plus élevée en paracétamol, comprise entre 160 mg/ml et 170 mg/ml selon la température.

ABG

### 1.2 - Solutions diluées

Des quantités de paracétamol très supérieures à la limite de solubilité ont été introduites dans des mélanges de solvants portés à 30° C. Après agitation et refroidissement à 20°C, les solutions sont filtrées. La teneur de ces solutions en paracétamol est déterminée par mesure de l'absorbance à 240 nm d'une dilution au 1/200ème du filtrat.

Les résultats figurent dans les tableaux ci-après.

10

Nature de la solution (sauf indication contraire, le solvant principal est l'eau distillée)	Concentration en paracétamol (mg/50 ml)
Eau	720
Glucose 5 %	710
Lévulose 4,82 %	730
Mannitol 7 %	680
Sorbitol 5 %	685
Chlorure de sodium 0,9 %	615
Gluconoglucoheptonate de calcium 10 %	670
Solution de Lestradet (glucose 5%, chlorure de sodium 0,2%, chlorure de potassium 0,15%, glucono glucoheptonate de calcium 1,1%)	730
Solution de Ringer (chlorure de sodium 0,7%, chlorure de potassium 0,1%, chlorure de sodium 0,013%)	730
Solution de Ringer phosphate (chlorure de sodium 0,7%, phosphate monopotassique 0,182%, chlorure de calcium 0,013%)	710
Solution de Ringer acétate (chlorure de sodium 0,7%, acétate de potassium 0,131%, chlorure de calcium 0,013%)	715
Urée 0,3 molaire	725

Nature de la solution (les solutions suivantes ont été réalisées dans la solution de Ringer)	Concentration en paracétamol (mg/50 ml)
Solution de Ringer pure	735
+ PEG 400 0,5 %	745
+ PEG 400 1,0 %	750
+ PEG 400 2,0 %	815
+ PEG 400 4,0 %	900
+ PEG 400 6,0 %	955
+ PEG 400 8,0 %	955
+ PEG 300 4,0 %	920
+ Propylène glycol 0,5 %	710
+ Propylène glycol 0,1 %	710
+ Propylène glycol 2,0 %	725
+ Propylène glycol 4,0 %	765
+ Propylène glycol 8,0 %	800
+ PEG 400 2,0% + Propylène glycol 1,0 %	790
+ PEG 400 2,0% + Propylène glycol 2,0 %	875
+ PEG 400 2,0% + Propylène glycol 4,0 %	900
+ PEG 400 2,0% + Propylène glycol 6,0 %	915
+ Glycérophosphate de sodium 0,5 %	725
+ Glycérophosphate de sodium 1,0 %	725
+ Glycérophosphate de sodium 2,0 %	710
+ Glycérophosphate de sodium 4,0 %	660
+ Glycérophosphate de sodium 8,0 %	595
+ Créatinine 0,8 %	790
+ PEG 400 4,0 % + Créatinine 0,2 %	885
+ PEG 400 4,0 % + Créatinine 0,4 %	900
+ PEG 400 4,0 % + Créatinine 0,8 %	940
+ PEG 400 4,0 % + Polysorbate 80 0,1 %	915
+ PEG 400 4,0 % + Polysorbate 80 0,2%	925
+ PEG 400 4,0 % + Polysorbate 80 0,4%	935
+ PEG 1500 4,0 %	845
+ PEG 4000 4,0 %	870
+ PEG 4000 4,0% + Propylène glycol 0,5 %	915
+ PEG 4000 4,0% + Propylène glycol 1,0 %	910
+ PEG 4000 4,0% + Propylène glycol 2,0 %	915
+ PEG 4000 4,0% + Propylène glycol 4,0 %	915

Nature de la solution (les solutions suivantes ont été réalisées dans la solution de Ringer)	Concentration en paracétamol (mg/50 ml)
Solution de Ringer pure	735
+ PEG 4000 4,0% + Propyléneglycol 1,0% + Ethanol 0,5 %	905
+ PEG 4000 4,0% + Propyléneglycol 1,0% + Ethanol 1,0 %	905
+ PEG 4000 4,0% + Propyléneglycol 1,0% + Ethanol 2,0 %	930

Nature de la solution (les solutions suivantes ont été préparées dans une solution de chlorure de sodium 0,9 %)	Concentration en paracétamol (mg/50 ml)
Chlorure de sodium 0,9 %	615
+ Tétraglycol 0,6 %	640
+ Tétraglycol 1,2 %	680
+ Tétraglycol 3,0 %	720
+ PEG 4000 1,0 %	630
+ PEG 4000 1,0% + Tétraglycol 0,6 %	660
+ PEG 4000 1,0% + Tétraglycol 1,2 %	710
+ PEG 4000 3,0% + Tétraglycol 2,0 %	950

La présence de PEG augmente la solubilité du paracétamol.

- 5 On a déterminé les solubilités du paracétamol dans des mélanges de PEG 4000 et de solution de chlorure de sodium à 0,9% dans l'eau distillée, à des concentrations entre 0 et 7%, en fonction de la température.

Les résultats figurent dans le tableau suivant :

10

Concentration en PEG 4000 (%/v) dans la solution de chlorure de sodium à 0,9%	Volumes (ml) de solvant nécessaires pour solubiliser 1000 mg de paracétamol en fonction de la température				
	4°C	17°C	22°C	30°C	42°C
0 %	130	92	80	65	42
1 %	99	78	67	63	47
2 %	91	72	63	59	45
3 %	80	64	56	54	41
4 %	82	62	57	49	36
5 %	79	59	51	46	34
7 %	78	61	48	42	30

RTS

Afin de vérifier que les solutions de paracétamol à 0% et 1% de PEG restaient limpides au froid, on a réalisé les solutions suivantes :

Constituant	Solution sans PEG	Solution avec PEG 1%
Paracétamol	1 g	1 g
PEG 4000	-	1 g
Solution de chlorure de sodium à 0,9% dans l'eau ppi	qsp 125 ml	qsp 100 ml

5

Après maintien de ces solutions à 4°C pendant 10 jours, aucun des flacons testés ne présentait de cristallisation. La présence du PEG n'est donc pas nécessaire pour le maintien de la clarté de la solution.

10

## EXEMPLE II

### **Essais de détermination de la nature de l'instabilité du paracétamol en solution**

#### 2.1 - Mise en évidence de l'instabilité du paracétamol en solution

15 Une solution de paracétamol dans l'eau ou dans la solution n°20 se colore rapidement en rose par exposition à la lumière ou par maintien à température élevée. A 50°C, cette coloration se produit après 2 semaines. L'application de cette coloration se traduit par une augmentation de l'absorbance de la solution à un max de 500 nm. Selon l'article de FAIRBROTHER cité plus haut, l'exposition du  
20 paracétamol à l'humidité peut conduire à une hydrolyse en para-aminophénol, suivie d'une oxydation, avec apparition d'une coloration rose, caractéristique de la formation de quinoneimines.

#### 2.2 - Nature des produits de dégradation du paracétamol

25 Dans les solutions aqueuses ou partiellement aqueuses, on ne retrouve pas de para-aminophénol au cours de la conservation. Il se forme rapidement des composés colorés de teinte rosâtre, la vitesse de réaction étant température « et lumière » dépendante. Au cours du temps, l'intensité de la coloration de ces dérivés colorés s'accroît et évolue vers le brun.

30

Tout se passe donc comme si, contrairement à ce qui est indiqué dans la littérature, la dégradation du paracétamol faisait davantage appel à un processus oxydatif qu'à une hydrolyse. L'aptitude du paracétamol à s'oxyder doit être mise sur le compte de son pouvoir réducteur, le paracétamol étant d'ailleurs utilisé comme antioxydant

dans certaines applications, comme par exemple dans l'industrie du caoutchouc naturel (voir brevet US 2.901.502 du 25 Août 1959). Dans cette hypothèse, le paracétamol pourrait entrer en réaction avec un oxydant contenu dans la solution, par exemple l'oxygène dissout dans la phase aqueuse, et/ou les peroxydes contenus dans le PEG.

### EXEMPLE III

#### Stabilisation du paracétamol en solution par choix du pH de stabilité optimale

##### 10 3.1 - Solution concentrée

##### Solution testée

CONSTITUANT	QUANTITE
Paracétamol	0,160 g
Propylène glycol	0,270 ml
PEG 400	0,360 ml
Hydroxyde de sodium 1N ou Acide chlorhydrique 1N qsp	pH 7,0 - 8,0 - 8,5 - 9,0 - 9,5 - 10,0 correspondant à pH réel : pH 5,8 - 6,7 - 7,1 - 7,5 - 8,0 - 8,5
Azote qsp	barbotage et remplissage
Eau pour préparations injectables	qsp 1,000 ml

15

La solution 20 contenant le paracétamol à raison de 160 mg/ml a été ajustée à différents pH : pH apparent au pH réel après dilution au 1/5 (entre parenthèses) : 7,0 (5,8) - 8,0 (6,7) - 8,5 (7,1) - 9,0 (7,5) - 9,5 (8,0) - 10,0 (8,5) par une solution d'hydroxyde de sodium ou d'acide chlorhydrique normale. Des flacons remplis sous azote à raison de 10 ml de ces solutions, soigneusement bouchés et sertis ont été stérilisés par autoclavage à 121°C pendant 20 minutes, puis dans tous les cas exposés soit à 105°C à l'obscurité pendant 72 heures, soit au rayonnement d'une lumière actinique à 5000°K à 25°C pendant 264 heures.

##### 25 Résultats

Après autoclavage, seule la solution ajustée à pH 10 présente une coloration rose. Après conservation à 105°C pendant 72 heures, l'absorbance à 500 nm ainsi que la teneur en produits de dégradation du paracétamol est minimale dans la gamme de pH comprise entre 7,0 et 9,5. Après conservation à la lumière, l'intensité de la coloration croît avec le pH. Elle est minimale à pH 7,0 (réel 5,8). Ni la teneur en paracétamol, ni le taux de produits de dégradation ne sont affectés par le pH.

### 3.2 - Solution diluée

#### **Solution testée**

5

CONSTITUANT	QUANTITE
Paracétamol	0,008 g
Chlorure de sodium	0,0067 g
Phosphate disodique dihydraté	0,0012 g
Acide citrique à 5 % qsp	pH 5,0 - 6,0 - 7,0
Azote qsp	barbotage et remplissage
Eau pour préparations injectables	qsp 1,000 ml

10 La solution aqueuse diluée et tamponnée contenant le paracétamol à raison de 8 mg/ml a été ajustée à différents pH : pH 5,0 - 6,0 - 7,0 à l'aide d'une solution d'acide citrique.

15 Des flacons remplis sous azote à raison de 10 ml de ces solutions, soigneusement bouchés et sertis, ont été stérilisés ou non, par autoclavage à 121°C pendant 20 minutes, puis dans tous les cas, exposés à 70°C à l'obscurité pendant 231 heures.

#### **Résultats**

20 Après autoclavage, seule la solution ajustée à pH 7 présente une coloration rose. Après conservation, la même solution présente la coloration rose la plus intense. A pH 6,0 et 5,0, les solutions sont faiblement colorées.

#### **EXEMPLE IV**

25 Stabilisation du paracétamol en solution par élimination de l'oxygène par barbotage d'azote

*JTS*

#### 4.1 - Solution concentrée

CONSTITUANT	QUANTITE	
	Solution sans burbage d'azote	Solution avec burbage d'azote
Paracétamol	0,160 g	0,160 g
Propylène glycol	0,270 ml	0,270 ml
PEG 400	0,360 ml	0,360 ml
Hydroxyde de sodium ou HCl 1N	qsp pH 6,0	qsp pH 6,0
Azote	néant	qsp burrage et remplissage
Eau pour préparations injectables	qsp 1,000 ml	qsp 1,000 ml

La solution 20 contenant le paracétamol à raison de 160 mg/ml, ajustée à pH 6,0 par l'hydroxyde de sodium ou l'acide chlorhydrique 1N, a subi ou non un burrage d'azote. Des flacons remplis sous azote ou sous air, à raison de 10 ml de ces solutions, soigneusement bouchés et sertis, ont été stérilisés par autoclavage à 121°C pendant 20 minutes. On a mesuré ensuite, par chromatographie liquide, le pourcentage de pics secondaires par rapport au pic principal du paracétamol, ainsi que l'intensité de la coloration rose par mesure de l'absorbance de la solution par spectrophotométrie d'absorption à la longueur d'onde maximale d'absorption, soit 500 nm.

#### Résultats

15

Solution testée	Pics secondaires en % du pic principal du paracétamol	Absorbance de la solution à 500 nm
Solution autoclavée sans azote	0,054	0,08
Solution autoclavée avec azote	0,036	0,03

La différence de coloration de la solution sous azote est donc très nette.

#### 4.2 - Solution diluée

##### Solution testée

CONSTITUANT	QUANTITE	
	Solution sans burbage d'azote	Solution avec burbage d'azote
Paracétamol	0,008 g	0,008 g
Chlorure de sodium	0,008 g	0,008 g
Phosphate disodique dihydraté	0,001 g	0,001 g
Acide citrique à 5 %	qsp pH 6,0	qsp pH 6,0
Azote	néant	qsp burrage et remplissage
Eau pour préparations injectables	qsp 1,000 ml	qsp 1,000 ml

5

La solution aqueuse diluée contenant le paracétamol est ajustée à pH 6,0 à l'aide d'une solution d'acide citrique.

- 10 Des flacons remplis sous azote à raison de 10 ml de ces solutions, soigneusement bouchés et sertis sont maintenus à l'étuve à 98°C pendant 15 heures.

On mesure ensuite, par chromatographie liquide, le pourcentage des pics secondaires par rapport au pic principal du paracétamol, ainsi que l'intensité de la coloration rose par mesure de l'absorbance de la solution par spectrophotométrie d'absorption à la longueur d'onde maximale d'absorption, soit 500 nm.

##### Résultats

Solution testée	Pics secondaires en % du pic principal du paracétamol	Absorbance de la solution à 500 nm
Solution conditionnée sans azote	1,57	0,036
Solution conditionnée avec azote	0,44	0,016

20

La coloration rose de la solution conditionnée sous azote est considérablement plus faible que celle obtenue après stérilisation sous azote de la solution conditionnée sans azote.

25

**EXEMPLE V****Stabilisation de solutions de paracétamol par addition d'antioxydants****5.1 - Solution concentrée**

5

CONSTITUANT	QUANTITE
Paracétamol	0,160 g
Propylène glycol	0,270 ml
PEG 400	0,360 ml
Acide chlorhydrique 1N ou Na-OH 1N qsp	pH 6,0
Antioxydant (voir # résultats)	qs (voir # résultats)
Azote qsp	barbotage et remplissage
Eau pour préparations injectables	qsp 1,000 ml

Les solutions ainsi préparées sont réparties en flacons de 10 ml, bouchés à l'aide d'un bouchon en bromobutyle et operculés par une capsule aluminium. Après autoclavage à 121°C pendant 20 minutes, les flacons ont été conservés 48 heures, 10 soit sous une lumière actinique à 5500°K à température ambiante, soit à 70°C à l'obscurité. On examine l'apparition d'une coloration éventuelle de la préparation.

**Résultats**

15

Antioxydant	Concentration	Aspect de la solution à la lumière	Aspect de la solution à 70°C
		Couleur intensité	Couleur intensité
Pas d'antioxydant	-	rose (+)	rose (++)
Disulfite de sodium	0,295 mg/ml	incolore	incolore
Ascorbate de sodium	1,0 mg/ml	jaune (+)	Jaune (+)
Glutathion réduit	1 mg/ml	incolore	incolore
Glutathion réduit	8 mg/ml	incolore	incolore
Cystéine chlorhydrate	1 mg/ml	trouble	trouble
α-monothioglycérol	1 mg/ml	incolore	incolore
Dithiothréitol	1 mg/ml	incolore	incolore

JHS

## 5.2 - Solution diluée

### Solutions testées

CONSTITUANT	QUANTITE
Paracétamol	0,008 g
Chlorure de sodium	0,008 mg
Phosphate disodique dihydraté	0,001 mg
Acide chlorhydrique	qsp pH 6,0
Antioxydant	qs (voir # résultats)
Azote qsp	barbotage et remplissage
Eau pour préparations injectables	qsp 1,000 ml

5

Les solutions ainsi préparées ont été réparties en flacons de 10 ml, bouchés à l'aide d'un bouchon en bromobutyle et operculés par une capsule aluminium. Après autoclavage à 121°C pendant 20 minutes, les flacons ont été conservés 48 heures, 10 soit sous une lumière actinique à 5500°K à température ambiante, soit à 70°C à l'obscurité. On a examiné le rosissement éventuel de la préparation.

### Résultats

Antioxydant	Concentration	Aspect de la solution à la lumière	Aspect de la solution à 70°C
		Couleur intensité	Couleur intensité
Pas d'antioxydant	-	rose (+)	rose (++)
Disulfite de sodium	0,295 mg/ml	incolore	incolore
Thiourée	0,5 mg/ml	incolore	incolore
Méthionine	0,5 mg/ml	incolore	incolore
Dithiothréitol	1 mg/ml	incolore	incolore
α-monothioglycérol	1 mg/ml	incolore	incolore
Glutathion	1 mg/ml	incolore	incolore
Ascorbate de sodium	0,2 mg/ml	rose (+)	rose (+)
	0,4 mg/ml	incolore	jaune (+)
	0,6 mg/ml	incolore	jaune (+)
	1,0 mg/ml	incolore	jaune (+)

Antioxydant	Concentration	Aspect de la solution à la lumière	Aspect de la solution à 70°C
		Couleur intensité	Couleur intensité
Cystéine chlorhydrate	0,05 mg/ml	incolore	rose
	0,1 mg/ml	incolore	incolore
	0,25 mg/ml	incolore	incolore
	0,5 mg/ml	incolore	incolore
	0,75 mg/ml	incolore	incolore
	1 mg/ml	incolore	incolore
	2 mg/ml	incolore	incolore
	5 mg/ml	incolore	incolore

**EXEMPLE VI**

5 Stabilisation de solutions de paracétamol contenant un dérivé morphinique par l'addition d'antioxydant

**6.1 - Solution concentrée****10 Solutions testées**

CONSTITUANT	QUANTITE
Paracétamol	0,160 g
Phosphate de codéine	0,008 g
Propylène glycol	0,270 ml
PEG 400	0,360 ml
Acide chlorhydrique 1N qsp	qsp pH 6,0
Antioxydant	qs (voir # résultats)
Eau pour préparations injectables	qsp 1,000 ml

15 Les solutions ainsi préparées sont réparties en flacons de 10 ml, bouchés à l'aide d'un bouchon en bromobutyle et operculés par une capsule aluminium. Après autoclavage à 121°C pendant 20 minutes, les flacons ont été conservés 48 heures, soit sous une lumière actinique à 5500°K à température ambiante, soit sous une lumière actinique à 5500°K à température ambiante, soit à 70°C à l'obscurité. On examine l'apparition d'une éventuelle coloration de la préparation.

## Résultats

Antioxydant	Concentration	Aspect de la solution à la lumière	
		Couleur intensité	Couleur intensité
Pas d'antioxydant	-	rose (+)	rose (++)
Disulfite de sodium	0,295 mg/ml	jaune (+)	jaune (++)
Ascorbate de sodium	1,0 mg/ml	jaune (++)	jaune (+++)
Gluthation réduit	1 mg/ml	jaune (+)	jaune caramel (+++)
	8 mg/ml	incolore	jaune (++)
	16 mg/ml	incolore	jaune (+)
Dithiothréitol	1 mg/ml	rose violet (+++)	rose violet (++++)
Hypophosphite de sodium	5 mg/ml	rose (+)	rose (++)

### 5 6.2 - Solution diluée

#### Solutions testées

CONSTITUANT	QUANTITE
Paracétamol	0,008 g
Phosphate de codéine	0,0004 g
Chlorure de sodium	0,008 g
Phosphate disodique dihydraté	0,0015 g
Acide chlorhydrique	qsp pH 6,0
Antioxydant	qs (voir # résultats)
Azote	qsp barbotage et remplissage
Eau pour préparations injectables	qsp 1,000 ml

10

Les solutions ainsi préparées ont été réparties en flacons de 10 ml, bouchés à l'aide d'un bouchon en bromobutyle et operculés par une capsule aluminium. Après autoclavage à 121°C pendant 20 minutes, les flacons ont été conservés 48 heures, soit sous une lumière actinique à 5500°K à température ambiante, soit à 70°C à l'obscurité. On a examiné l'apparition d'une coloration de la préparation.

Sur la solution ne contenant pas d'antioxydant et la solution contenant 0,5 mg/ml de chlorhydrate de cystéine comme antioxydant, on dose le paracétamol et la codéine

ATL

par chromatographie liquide à haute performance, immédiatement après autoclavage, comparativement aux mêmes solutions non autoclavées.

### Résultats sur l'aspect des solutions

5

Antioxydant	Concentration	Aspect de la solution à la lumière	Aspect de la solution à 70°C
		Couleur intensité	Couleur intensité
Pas d'antioxydant	-	rose (+)	rose (+)
Disulfite de sodium	0,295 mg/ml	incolore	incolore
Dithiothréitol	0,5 mg/ml	incolore	incolore
Monothioglycérol	0,5 mg/ml	gris	gris
Gluthation réduit	2,0 mg/ml	incolore	incolore
N-acétylcystéine	2,0 mg/ml	gris (+)	gris (+)
Cystéine chlorhydrate	0,05 mg/ml	incolore	rose (+)
	0,1 mg/ml	incolore	incolore
	0,25 mg/ml	incolore	incolore
	0,5 mg/ml	incolore	incolore
	0,75 mg/ml	incolore	incolore
	1,0 mg/ml	incolore	incolore
	2,0 mg/ml	incolore	incolore
	5,0 mg/ml	incolore	incolore

### Résultats sur le dosage du paracétamol et de la codéine

Solution testée	Constituant dosé	Solution non stérilisée	Après stérilisation
Solution sans antioxydant	Paracétamol Codéine	0,0078 g/ml 0,00043 g/ml	0,0077 g/ml 0,00042 g/ml
Solution contenant 0,5 mg/ml de chlorhydrate de cystéine	Paracétamol Codéine	0,0082 g/ml 0,00042 g/ml	0,0081 g/ml 0,00042 g/ml

10

On constate ainsi l'absence d'apparition d'une coloration ainsi qu'une parfaite conservation des principes actifs après stérilisation à la chaleur.

**EXEMPLE VII**

Effet sur la stabilisation par les dérivés thiols dans les solutions de paracétamol de l'élimination de l'oxygène par barbotage d'azote

5    7.1 - Solutions concentrées contenant du glutathion**Solutions testées**

10

CONSTITUANT	QUANTITE	
	Solution sans barbotage d'azote	Solution avec barbotage d'azote
Paracétamol	0,160 g	0,160 g
Propylène glycol	0,270 ml	0,270 ml
PEG 400	0,360 ml	0,360 ml
Acide chlorhydrique 1N ou hydroxyde de Na 1N	pH 6,0	pH 6,0
Glutathion réduit	2 mg/ml	2 mg/ml
Azote	qsp	néant barbotage et remplissage
Eau pour préparations injectables	qsp 1,000 ml	qsp 1,000 ml
Acéate de sodium	2 mg	2 mg

- 15    Les solutions ainsi préparées sont réparties en flacons de 10 ml, bouchés à l'aide d'un bouchon en bromobutyle et operculés par une capsule aluminium. Après autoclavage à 121°C pendant 20 minutes, on mesure par chromatographie liquide à haute performance, le pourcentage de glutathion résiduel par rapport à la solution non autoclavée.

20

*ABIS*

## Résultats

Solution testée	Teneur en glutathion avant ou après autoclavage (mg/ml)	% de glutathion résiduel de la solution autoclavée /non autoclavée	Consommation de glutathion (mg/ml) par l'autoclavage
Solution sans azote avant après	1,87 0,25	13,4	1,62
Solution avec azote avant après	1,92 0,52	27,1	1,40

### 5 7.2 - Solutions diluées contenant de la cystéine

#### Solutions testées

CONSTITUANT	QUANTITE	
	Solution sans barbotage d'azote	Solution avec barbotage d'azote
Paracétamol	0,008 g	0,008 g
Chlorhydrate de cystéine	0,0001 g	0,0001 g
Chlorure de sodium	0,008 g	0,008 g
Acétate de sodium	0,001 g	0,001 g
Acide chlorhydrique	qsp pH 6,0	qsp pH 6,0
Azote	qsp	néant
Eau pour préparations injectables	qsp 1,000 ml	qsp 1,000 ml

10

Les solutions ainsi préparées ont été réparties en flacons de 10 ml, bouchés à l'aide d'un bouchon en bromobutyle et operculés par une capsule aluminium. Après autoclavage à 121°C pendant 20 minutes, on mesure par chromatographie liquide à haute performance, le pourcentage de chlorhydrate de cystéine résiduel par rapport à la solution non autoclavée.

15

## Résultats

Solution testée	Teneur en chlorhydrate de cystéine avant ou après autoclavage (mg/ml)	% de cystéine résiduel de la solution autoclavée /non autoclavée	Consommation de chlorhydrate de cystéine (mg/ml) par l'autoclavage
Solution sans azote avant après	0,092 0	0	0,092
Solution avec azote avant après	0,095 0,062	65,3	0,033

### 5 EXEMPLE VIII

Effet sur la stabilisation du glutathion dans les solutions concentrées de paracétamol, par l'addition d'un métal divalent

#### Solutions testées

10

Constituant	Quantité								
	Stabilisation par le magnésium			Stabilisation par le calcium					
Paracétamol	0,160 g			0,160 g					
Propylène glycol	0,270 ml			0,270 ml					
PEG 400	0,360 ml			0,360 ml					
Acide chlorhydrique 1N qsp	pH 6,0			pH 6,0					
Glutathion réduit	1 mg/ml ou 2 mg/ml			1 mg/ml ou 2 mg/ml					
Chlorure de magnésium hexahydraté	code	Mg0	Mg10	Mg30	Mg50	Mg70	Les quantités de calcium sont équivalentes à celles du magnésium		
Concentration (mg/ml)		0	10	30	50	70			
correspondant à Mg++ (mg/ml)		0	1,2	3,6	6	8,4			
Chlorure de calcium anhydre				Code	Ca0	Ca10	Ca30	Ca50	Ca70
Concentration (mg/ml)					0	3,32	9,95	16,58	23,22
correspondant à Ca++ (mg/ml)					0	1,2	3,6	6	8,4
Azote qsp	barbotage et remplissage			barbotage et remplissage					
Eau pour préparation injectables	qsp 1,000 ml			qsp 1,000 ml					

Les solutions ainsi préparées sont réparties en flacons de 10 ml, bouchés à l'aide d'un bouchon en bromobutyle et operculés par une capsule aluminium. Après autoclavage à 121°C pendant 20 minutes, on dose le glutathion résiduel par chromatographie liquide à haute performance, comparativement aux mêmes solutions, non autoclavées.

### Résultats des essais sur les solutions à 1 mg/ml de glutathion

10

Solution testée	Teneur en glutathion avant ou après autoclavage (mg/ml)	% de glutathion résiduel de la solution autoclavée /non autoclavée	Consommation de glutathion (mg/ml) par l'autoclavage
Mg 0 non autoclavée autoclavée	0,984	27,7	0,711
	0,273		
Mg 10 non autoclavée autoclavée	0,976	43,2	0,55
	0,422		
Mg 30 non autoclavée autoclavée	0,954	50,6	0,471
	0,483		
Mg 50 non autoclavée autoclavée	0,461	50,9	0,472
	0,489		
Mg 70 non autoclavée autoclavée	0,912	56,6	0,396
	0,516		

JFB

Solution testée	Teneur en glutathion avant ou après autoclavage (mg/ml)	% de glutathion résiduel de la solution autoclavée /non autoclavée	Consommation de glutathion (mg/ml) par l'autoclavage
Ca 0 non autoclavée autoclavée	0,974 0,272	27,9	0,702
Ca 10 non autoclavée autoclavée	0,957 0,329	34,4	0,628
Ca 30 non autoclavée autoclavée	0,958 0,399	41,6	0,559
Ca 50 non autoclavée autoclavée	0,935 0,443	47,4	0,492
Ca 70 non autoclavée autoclavée	0,902 0,466	51,7	0,44

5

La conservation de l'agent antioxydant est bien proportionnelle à la quantité de sel de métal divalent ajoutée au milieu.

**Résultats des essais sur les solutions à 2 mg/ml de glutathion**

Solution testée	Teneur en glutathion avant ou après autoclavage (mg/ml)	% de glutathion résiduel de la solution autoclavée /non autoclavée	Consommation de glutathion (mg/ml) par l'autoclavage
Mg 0 non autoclavée autoclavée	2 0,44	22,1	1,56
Mg 10 non autoclavée autoclavée	2 0,89	44,7	1,11
Mg 30 non autoclavée autoclavée	2 1,07	53,6	0,471
Mg 50 non autoclavée autoclavée	1,07 1,93	59,6	0,78
Mg 70 non autoclavée autoclavée	1,9 1,18	62,3	0,72
Ca 0 non autoclavée autoclavée	1,892 0,551	29,1	1,341
Ca 10 non autoclavée autoclavée	1,835 0,741	40,4	0,628
Ca 30 non autoclavée autoclavée	1,765 0,878	49,7	0,887
Ca 50 non autoclavée autoclavée	1,723 0,973	56,4	0,75
Ca 70 non autoclavée autoclavée	1,677 0,994	59,3	0,683

AMIS

**EXEMPLE IX**

**Effet sur la stabilisation du glutathion dans les solutions concentrées de paracétamol et d'un métal divalent par barbotage d'azote**

5 **Solutions testées**

CONSTITUANT	QUANTITE	
	Solution sans barbotage d'azote	Solution avec barbotage d'azote
Paracétamol	0,160 g	0,160 g
Propylène glycol	0,270 ml	0,270 ml
PEG 400	0,360 ml	0,360 ml
Glutathion réduit	1 mg/ml	1 mg/ml
Acétate de sodium	2 mg	2 mg
Chlorure de calcium	10 mg	10 mg
Acide chlorhydrique 1N	qsp	pH 6,0
Azote	qsp	néant barbotage et remplissage
Eau pour préparations injectables	qsp 1,000 ml	qsp 1,000 ml

10 Les solutions ainsi préparées sont réparties en flacons de 10 ml, bouchés à l'aide d'un bouchon en bromobutyle et operculés par une capsule aluminium. Après autoclavage à 121°C pendant 20 minutes, on mesure par chromatographie liquide à haute performance, le pourcentage de glutathion résiduel par rapport à la solution non autoclavée.

15 **Résultats**

Solution testée	Teneur en glutathion avant ou après autoclavage (mg/ml)	% de glutathion résiduel de la solution autoclavée /non autoclavée	Consommation de glutathion (mg/ml) par l'autoclavage
Solution sans azote avant après	1,90 0,32	16,8	1,58
Solution avec azote avant après	1,89 0,83	43,9	1,06

*AB5*

**EXEMPLE X****Tolérance biologique de la préparation**5    **10.1 - Tolérance hématologique****Solution testée**

CONSTITUANT	QUANTITE
Paracétamol	0,160 g
Propylène glycol	0,270 ml
PEG 400	0,360 ml
Azote qsp	barbotage et remplissage
Eau pour préparations injectables	qsp 1,000 ml

10

Le pH de cette solution n'a pas été ajusté. Le pH apparent est de 7,6, soit un pH réel de 6,5.

15    Du sang total humain est incubé avec la solution testée, à volume égal. Toutes les 10 minutes, 2 ml du mélange sont prélevés et centrifugés 5 minutes à 5000 T/minute. 100 µl du surnageant sont dilués dans 1 ml d'eau distillée. L'absorbance de cette solution est déterminée contre de l'eau à 540 nm, longueur d'onde du maximum d'absorption de l'hémoglobine.

20    L'étude est réalisée comparativement à un témoin négatif (sérum physiologique) et un témoin positif (eau pour préparations injectables pure).

**Résultats**

25    Les absorbances des différentes solutions après différents temps d'incubation sont fournies dans le tableau ci-après :

Solution	T0	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	60 min
Eau p.p.i	2,23	2,52	2,30	2,37	2,38	2,33	2,36
Sérum physiolo.	0,04	0,05	0,05	0,05	0,04	0,05	0,04
Sol. testée	0,09	0,19	0,27	0,25	0,24	0,24	0,25

Aucun effet d'hémolyse ne peut être décelé.

### 10.2 - Tolérance musculaire

#### 5 Solution testée

CONSTITUANT	QUANTITE
Paracétamol	0,160 g
Propylène glycol	0,270 ml
PEG 400	0,360 ml
Azote qsp	barbotage et remplissage
Eau pour préparations injectables	qsp 1,000 ml

Le pH de cette solution n'a pas été ajusté. Le pH apparent est de 7,6.

10

Des rats Sprague-Dawley, pesant entre 260 g et 450 g sont anesthésiés par une injection IP de carbamate d'éthyle (2 ml/kg d'une solution aqueuse à 50%). Le muscle extensor digitorum longus est prélevé de la patte arrière, gauche ou droite, et placé dans un milieu tampon répondant à la composition suivante :

15

CONSTITUANT	QUANTITE
Chlorure de sodium	6,8 g
Chlorure de potassium	0,4 g
Dextrose	1,0 g
Bicarbonate de sodium	2,2 g
Phénol sodium rouge	0,005 g
Eau distillée qsp	1 litre
Acide chlorhydrique 1N qsp	pH 7,4

Le muscle est provisoirement fixé sur une planchette et maintenu par les tendons. Le produit à étudier est injecté à raison de 15 µl à l'aide d'une seringue Hamilton n°702 de 25 µl de capacité. Le muscle est ensuite placé sur une grille et plongé dans la solution tampon maintenue à 37°C sous barbotage de carbogène pendant toute la durée de l'incubation. Toutes les 30 minutes, les muscles sont introduits dans un tube contenant un tampon neuf à 37°C. L'opération est recommandée 4 fois. La solution de tampon incubée est analysée pour détermination de l'activité de la créatine-kinase.

ANIS

L'étude est menée comparativement à :

- muscle seul non injecté (blanc)
- aiguille seule (introduction de l'aiguille sans injection de produit)
- sérum physiologique
- 5 • solution de Triton X-100 (témoin positif)
- solution 20
- solution 20 + paracétamol 160 mg/ml

La créatine-kinase est dosée sur un automate HITACHI 704 à l'aide du kit réactif  
10 Enzyline CK NAC optimisé 10 (Biomérieux).

### Résultats

Les activités de la créatine-kinase (UI/l) dans les différentes solutions après  
15 différents temps d'incubation sont fournies dans le tableau ci-après :

Solution testée	30 min	60 min	90 min	120 min	TOTAL
Muscle seul	23 ± 6	24 ± 12	15 ± 7	13 ± 5	75
Aiguille seule	35 ± 6	33 ± 10	20 ± 4	18 ± 7	106
Sérum physiol.	30 ± 6	30 ± 12	17 ± 5	23 ± 4	100
Triton X-100	12802 ± 2114	1716 ± 978	155 ± 89	289 ± 251	14 962
Solution 20 (excipients)	71 ± 24	89 ± 40	39 ± 27	62 ± 39	261
Solution 20 + paracétamol	141 ± 40	150 ± 60	68 ± 63	34 ± 24	393

20 Aucun phénomène de nécrose ne peut être constaté avec les compositions selon  
l'invention, les différences entre les résultats cumulés avec la solution excipient  
n'étant pas significatives.

PTL

**REVENDICATIONS**

1. Nouvelles formulations liquides stables à l'oxydation à base de paracétamol dans un solvant aqueux.  
5
2. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol stables à l'oxydation selon la revendication 1, dans laquelle le solvant aqueux est un mélange renfermant de l'eau et un polyol ou un alcool soluble dans l'eau.  
10
3. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol stables à l'oxydation selon la revendication 1 et la revendication 2 dans un solvant aqueux, caractérisées en ce que le solvant aqueux est préalablement désoxygéné par un barbotage d'un gaz inerte insoluble dans l'eau.  
15
4. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol stables à l'oxydation selon l'une des revendications 1 à 3, dans lesquelles le pH du solvant aqueux est ajusté par un agent tampon à une valeur s'échelonnant de 5 à 7.  
20
5. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol, stables à l'oxydation selon l'une des revendications 1 à 4, dans lesquelles l'agent tampon fournit un pH de l'ordre de 6,0.  
25
6. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol, stables à l'oxydation, selon l'une des revendications 1 à 4, dans lesquelles on ajoute en supplément un agent antioxydant.  
30
7. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol stables à l'oxydation selon la revendication 5, dans lesquelles l'agent antioxydant est choisi parmi les dérivés de l'acide sulfureux, les dérivés de l'acide ascorbique et les dérivés porteurs d'au moins une fonction thiol.  
35
8. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol stables à l'oxydation, selon la revendication 6, dans lesquelles les dérivés de l'acide sulfureux sont choisis dans le groupe formé par les sulfites de métal alcalin ou alcalino-terreux, les métabisulfites de métal alcalin, les thiosulfates de métal alcalin ou de métal alcalino-terreux et les formaldehyde sulfoylates de métal alcalin.  
40
9. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol, stables à l'oxydation, selon la revendication 6 dans lesquelles le dérivé de l'acide ascorbique est choisi dans le groupe formé de l'acide D-ascorbique, de l'acide L-ascorbique,

## REVENDICATIONS

1. Nouvelles formulations liquides stables à l'oxydation à base de paracétamol dans un solvant aqueux.
- 5 2. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol stables à l'oxydation selon la revendication 1, dans laquelle le solvant aqueux est un mélange renfermant de l'eau et un polyol ou un alcool soluble dans l'eau.
- 10 3. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol stables à l'oxydation selon la revendication 1 et la revendication 2 dans un solvant aqueux, caractérisées en ce que le solvant aqueux est préalablement désoxygéné par un barbotage d'un gaz inerte insoluble dans l'eau.
- 15 4. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol stables à l'oxydation selon l'une des revendications 1 à 3, dans lesquelles le pH du solvant aqueux est ajusté par un agent tampon, à une valeur s'échelonnant de 5 à 7.
- 20 5. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol, stables à l'oxydation selon l'une des revendications 1 à 4, dans lesquelles le pH est ajusté à une valeur de l'ordre de 6 à l'aide d'un agent tampon.
- 25 6. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol, stables à l'oxydation, selon l'une des revendications 1 à 4, dans lesquelles on ajoute en supplément un agent antioxydant.
- 30 7. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol stables à l'oxydation selon la revendication 6, dans lesquelles l'agent antioxydant est choisi parmi les dérivés de l'acide sulfureux, les dérivés de l'acide ascorbique et les dérivés porteurs d'au moins une fonction thiol.
- 35 8. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol stables à l'oxydation, selon la revendication 7, dans lesquelles les dérivés de l'acide sulfureux sont choisis dans le groupe formé par les sulfites de métal alcalin ou alcalino-terreux, les métabisulfites de métal alcalin, les thiosulfates de métal alcalin ou de métal alcalino-terreux et les formaldehyde sulfoxylates de métal alcalin.
- 40 9. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol, stables à l'oxydation, selon la revendication 7 dans lesquelles le dérivé de l'acide ascorbique est choisi dans le groupe formé de l'acide D-ascorbique, de l'acide L-ascorbique,

FEUILLE RECUPÉRÉE

des ascorbates de métal alcalin, des ascorbates de métal alcalino-terreux et des esters d'acide ascorbique solubles en milieu aqueux.

10. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol, stables à l'oxydation, selon la revendication 7, dans lesquelles le dérivé porteur de fonction thiol est choisi parmi les composés de la série aliphatique ou cyclanique porteurs d'une ou plusieurs fonctions thiols.
10. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol stables à l'oxydation selon la revendication 7, dans lesquelles le dérivé porteur de fonction thiol est choisi dans le groupe formé de l'acide thioglycolique, de l'acide thiolactique, du dithiothreitol, du glutathion réduit, de la thiourée, de l' $\alpha$ -thioglycérol et de la méthionine.
15. Nouvelles préparations liquides à base de paracétamol stables à l'oxydation selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisées en ce qu'elles renferment en outre un sel de métal divalent.
20. Nouvelles préparations liquides à base de paracétamol stables à l'oxydation, selon la revendication 12, dans lesquelles la concentration en métal divalent, exprimée en métal, s'échelonne de 1 à 50 mg/ml.
25. Nouvelles préparations liquides à base de paracétamol stables à l'oxydation, selon l'une des revendications 1 à 11, dans lesquelles la concentration en paracétamol varie de 2 mg à 50 mg/ml pour des solutions diluées.
30. Nouvelles préparations liquides à base de paracétamol, stables à l'oxydation, selon l'une des revendications 1 à 11, dans lesquelles la concentration en paracétamol varie de 60 mg à 350 mg/ml pour des solutions concentrées.
35. Nouvelles préparations liquides à base de paracétamol stables à l'oxydation selon l'une des revendications 1 à 13, dans lesquelles la solution est réalisée par ajout d'une quantité judicieusement calculée d'agent isotonisant.
40. Nouvelles préparations liquides à base de paracétamol stables à l'oxydation selon l'une des revendications 1 à 14, caractérisées en ce que pour la voie parentérale, les solutions sont stérilisées à la chaleur.
18. Nouvelles préparations liquides à base de paracétamol stables à l'oxydation selon l'une des revendications 1 à 15, caractérisées en ce qu'elles renferment

des ascorbates de métal alcalin, des ascorbates de métal alcalino-terreux et des esters d'acide ascorbique solubles en milieu aqueux.

10. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol, stables à l'oxydation, selon la revendication 6, dans lesquelles le dérivé porteur de fonction thiol est choisi parmi les composés de la série aliphatique ou cyclanique porteurs d'une ou plusieurs fonctions thiols.

15. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol stables à l'oxydation selon la revendication 6 et la revendication 10, dans lesquelles le dérivé porteur de fonction thiol est choisi dans le groupe formé de l'acide thioglycolique, de l'acide thiolactique, du dithiothreitol, du glutathion réduit, de la thiourée, de l' $\alpha$ -thioglycérol et de la méthionine.

20. 12. Nouvelles préparations liquides à base de paracétamol stables à l'oxydation selon des revendications 1 à 10, caractérisées en ce qu'elles renferment en outre un sel de métal divalent.

25. 13. Nouvelles préparations liquides à base de paracétamol, stables à l'oxydation, selon l'une des revendications 1 à 11, dans lesquelles la concentration en métal divalent exprimée en métal s'échelonne de 1 à 50 mg/ml.

30. 14. Nouvelles préparations liquides à base de paracétamol stables à l'oxydation, selon l'une des revendications 1 à 11, dans lesquelles la concentration en paracétamol varie de 2 mg à 50 mg/ml pour des solutions diluées.

35. 15. Nouvelles préparations liquides à base de paracétamol, stables à l'oxydation, selon l'une des revendications 1 à 11, dans lesquelles la concentration en paracétamol varie de 60 mg à 350 mg/ml pour des solutions concentrées.

40. 16. Nouvelles préparations liquides à base de paracétamol stables à l'oxydation selon l'une des revendications 1 à 13, dans lesquelles la solution est réalisée par ajout d'une quantité judicieusement calculée d'agent isotonisant.

17. Nouvelles préparations liquides à base de paracétamol stables à l'oxydation selon l'une des revendications 1 à 14, caractérisées en ce que pour la voie parentérale, les solutions sont stérilisées à la chaleur.

18. Nouvelles préparations liquides à base de paracétamol stables à l'oxydation selon l'une des revendications 1 à 15, caractérisées en ce qu'elles renferment en outre un antalgique central et par exemple un analgésique morphinique.

AFB

- 5                   19. Nouvelles préparations liquides à base de paracétamol stables à l'oxydation selon l'une des revendications 1 à 18, dans lesquelles l'analgésique morphinique est un dérivé morphinique d'extraction, d'hemi-synthèse ou de synthèse.
- 10                 20. Nouvelles préparations liquides à base de paracétamol, stables à l'oxydation, selon la revendication 19, dans lesquelles l'analgésique morphinique est présent à une dose variant de 0,05 à 5 % du paracétamol pour le dérivé de la morphine et de 0,2 à 25 % pour le dérivé de la codéine.

Exemplaire original 35fafs  
fifra : J. Berliu

REVILLE RECTIFIÉE

en outre un antalgique choisi parmi les antalgiques centraux et les analgésiques morphiniques.

5        19. Nouvelles préparations liquides à base de paracétamol stables à l'oxydation selon la revendication 18, dans lesquelles l'analgésique morphinique est choisi parmi les dérivés morphiniques d'extraction, les dérivés morphiniques d'hémisynthèse et les dérivés morphiniques de synthèse.

10      20. Nouvelles préparations liquides à base de paracétamol, stables à l'oxydation, et renfermant en outre un analgésique morphinique selon la revendication 18 et la revendication 19, dans lesquelles la teneur en analgésique morphinique varie de 0,05 à 5 % du paracétamol pour un dérivé morphinique et de 0,2 à 25 % du paracétamol pour un dérivé de la codéine.